

ОЦЕНКА РИСКА ДЛЯ РАБОТАЮЩИХ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ГЕРБИЦИДА НА ОСНОВЕ ПИКОЛИНАФЕНА

СЫЧИК С.И., ГРЫНЧАК В.А., ЛАППО Л.Г., ШТУРИЧ А.А., ЛISOVСКАЯ Г.В., КРЫМСКАЯ Т.П.

Научно-практический центр гигиены, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2021. – Том 20, №3. – С. 82-89.

RISK ASSESSMENT FOR EMPLOYEES USING PICOLINAFEN-BASED HERBICIDE

SYCHIK S.I., HRYNCHAK V.A., LAPPO L.G., SHTURYCH A.A., LISOVSKAYA G.V., KRYMSKAYA T.P.

Scientific-Practical Centre of Hygiene, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2021;20(3):82-89.

Резюме.

Цель работы – провести гигиеническую оценку риска для работающих при применении гербицида на основе пикотинафена и изучить его кумулятивные свойства в подостром эксперименте на самцах белых крыс.

Материал и методы. Объектом изучения являлся гербицид на основе пикотинафена (CAS № 37641-05-5). Содержание в препарате – 21 г/л. Обработка проводилась путем опрыскивания пшеницы при норме расхода препарата 3,5 л/га и рабочего раствора 250 л/га. Оценка риска для работающих проводилась в соответствии с действующими техническими нормативными правовыми актами. Токсическое действие в подостром эксперименте изучали при ежедневном внутрижелудочном введении самцам белых крыс гербицида на основе пикотинафена на протяжении 28 дней. По окончании эксперимента определяли показатели морфофункционального состояния крови, а также гормонального и биохимического статуса.

Результаты. В полевых условиях при проведении механических обработок с соблюдением регламентов применения препарата не наблюдалось превышения гигиенических нормативов действующего вещества в воздухе рабочей зоны и не происходило ухудшения условий труда. Суммарный риск дермального и ингаляционного воздействия для работающих составил 0,015, не превышал допустимый объем (установленный норматив <1). Введение гербицида на основе пикотинафена в подостром эксперименте крысам в дозах 50,0, 300,0 и 900,0 мг/кг не вызывает смертельных (летальных) исходов. Согласно классификации препарат относится к веществам со слабовыраженной кумуляцией. Однако воздействие дозы 900,0 мг/кг препарата инициировало статистически значимое снижение относительных коэффициентов массы печени на 12,5%, увеличение содержания лейкоцитов и тромбоцитов на 15,7% и 15,5% соответственно, на фоне снижения среднего объема тромбоцитов на 18,6%.

Закключение. Результаты исследований позволили оценить гербицид на основе пикотинафена как препарат с допустимым риском для работающих в агропромышленном комплексе. В условиях подострого эксперимента доза 300,0 мг/кг гербицида может быть принята в качестве пороговой (недействующей), однако требуется проведение дополнительных экспериментов с использованием морфологических методов исследований, а также проведения опытов с более длительным периодом воздействия и увеличением уровней вводимых доз.

Ключевые слова: пикотинафен, средства защиты растений, гербицид, гигиеническая оценка риска, агропромышленный комплекс, кумуляция.

Abstract.

The aim of this work is to conduct a hygienic risk assessment for workers when using a herbicide based on picolinafen and to study its cumulative properties in a subacute experiment on male white rats.

Material and methods. The object of the study was a herbicide based on picolinafen (CAS No. 37641-05-5). The content in the preparation is 21 g/l. The treatment was carried out by spraying wheat at a consumption rate of 3.5 l/ha and a working solution of 250 l/ha. The risk assessment for employees was carried out in accordance with the current technical regulatory

legal acts. The toxic effect in a subacute experiment was studied with daily intragastric administration of picolinafen-based herbicide to male white rats for 28 days. At the end of the experiment the indices of the blood morphofunctional state, as well as those of hormonal and biochemical status were determined.

Results. In the field, when carrying out mechanical treatments in compliance with the regulations for the use of the drug, there was no excess of the hygienic standards of the active substance in the air of the working area and there was no deterioration in working conditions. The total risk of dermal and inhalation exposure for the workers made up 0.015 and did not exceed the permissible level. The introduction of the herbicide based on picolinafen in a subacute experiment to rats at doses of 50.0, 300.0 and 900.0 mg/kg does not contribute to the development of lethal outcomes. According to the classification this preparation belongs to the substances with weakly expressed cumulation. However, the effect of a dose of 900.0 mg/kg of the drug initiated a statistically significant decrease in the relative coefficients of the liver mass by 12.5%, an increase in the content of leukocytes and platelets by 15.7% and 15.5%, respectively, against the background of a decreased average volume of platelets by 18,6%.

Conclusions. The research results made it possible to evaluate the picolinafen-based herbicide as a drug with an acceptable risk for workers in the agro-industrial complex. Under the conditions of a subacute experiment, a dose of 300.0 mg/kg of the herbicide can be accepted as a threshold (inactive), however, additional experiments are required with the use of morphological research methods, as well as experiments with a longer exposure period and an increase in the levels of administered doses.

Key words: picolinafen, plant protection products, herbicide, hygienic risk assessment, agro-industrial complex, cumulation.

В современном сельском хозяйстве применяют технологии, предусматривающие использование средства защиты растений на основе новых действующих веществ, которые в условиях агропромышленного применения целенаправленно воздействуют на интенсивность и направленность процессов морфогенеза растений, что способствует повышению урожайности, улучшению качества, условий уборки и хранения продукции, одним из которых является пикотинафен [1-7].

Для безопасного применения новых препаратов, содержащих в своем составе пикотинафен, необходимо провести оценку риска при применении и изучить кумулятивные свойства на лабораторных животных, что является основой для предотвращения неблагоприятного воздействия на здоровье населения [8-12].

Цель работы – провести гигиеническую оценку риска для работающих при применении гербицида на основе пикотинафена и изучить его кумулятивные свойства в подостром эксперименте на самцах белых крыс.

Материал и методы

Изучению в полевых условиях подвергался фунгицид на основе действующего вещества – пикотинафен, который представляет собой белый порошок с плесневелым запахом, CAS № 37641-05-5, температура плавления и кипения – 230°C и 107°C соответственно, содержание в препарате – 21 г/л. Обработка пшеницы проводилась путем

механического опрыскивания при норме расхода препарата – 3,5 л/га и рабочего раствора – 250 л/га с применением опрыскивателя и трактора.

Содержание остаточных количеств пикотинафена определяли в смывах с кожи работников и воздухе зоны дыхания методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. С каждого участка тела работников площадь смыва составляла не менее 100 см².

Для определения вероятности воздействия пикотинафена на работающих использовали фактически полученные дозы – $D_{\text{ф}}$, мг/см² и ориентировочно допустимый уровень – ОДУ з.к.п., мг/см² [13].

Токсическое действие в подостром эксперименте изучали при ежедневном введении в желудок самцам белых крыс гербицида в дозах от 50,0 мг/кг до 900,0 мг/кг на протяжении 28 дней в соответствии с методом OECD TG № 407 изложенным в инструкции по применению № 052-1215 [14]. В каждой группе использовали по 10 животных массой 160-180 г. Контрольной группе и для растворения пикотинафена для опытных групп применяли подсолнечное масло.

По окончании эксперимента произведена одномоментная декапитация и определены относительные коэффициенты массы (ОКМ) внутренних органов крыс. Функциональное состояние эндокринной системы опытных животных изучали путем определения уровней гормонов в сыворотке крови: трийодтиронин (Т3), тироксин (Т4), тиреотропный гормон (ТТГ), лютеинизи-

рующий (ЛГ) и фолликулостимулирующий гормоны (ФСГ), эстрадиол и тестостерон методом твердофазного иммуноферментного анализа с применением автоматического фотометра для микропланшетов. Для определения функционального состояния организма белых крыс изучали ряд клинико-лабораторных показателей крови белых крыс с помощью гематологического и биохимического анализаторов.

Статистическая обработка полученных данных проведена общепринятыми методами анализа с использованием компьютерных программ MS Excel, STATISTICA 12. Количественные параметры представлены в виде среднего значения (\bar{M}) и 95% доверительного интервала (95 % ДИ). При оценке различий между результатами опытных и контрольной группами использовали параметрический t-критерий Стьюдента или непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез был принят $p < 0,05$. Обращение с лабораторными животными соответствовало этическим принципам надлежащей лабораторной практики [15].

Результаты и обсуждение

Остаточное количество действующего вещества – пиколинафена в сносах на почву после обработки гербицидом и воздухе рабочей зоны работников представлено в таблице 1.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в воздухе зоны дыхания работающих содержание пиколинафена в пределах чувствительности методики определения не обнаружено. Согласно литературным данным ориентировочно безопасный уровень воздействия в воздухе рабо-

чей зоны (ОБУВ_{в.р.з.}) пиколинафена – 0,6 мг/м³ [16]. Следовательно, применение гербицида при норме расхода препарата – 3,5 л/га и рабочего раствора – 250 л/га не будет способствовать загрязнению воздуха в зоне дыхания работающих выше величины ОБУВ_{в.р.з.}.

При поступлении пиколинафена через органы дыхания коэффициент безопасности ($КБ_{инг.}$), рассчитанный по соотношению фактического содержания действующего вещества в воздухе рабочей зоны ($I_{ср.}$) к ОБУВ_{в.р.з.}, составил для оператора-тракториста и оператора-заправщика – 0,003.

Результаты изучения смывов с участков тела работников после обработки представлены в таблице 2.

Таким образом, действующее вещество гербицида в смывах с кожных покровов работников в пределах чувствительности метода определения не обнаружено. Средняя дермальная экспозиция пиколинафена для оператора-заправщика и оператора-тракториста – $0,001 \times 10^{-3}$ мг/см². У работающих не возникало ощущений ухудшения самочувствия или раздражения слизистых оболочек глаз, кожи.

Установленная кожная экспозиция ($D_{ф.}$) пиколинафена для работников составила 5×10^{-6} мг/см². Коэффициент безопасности при каждом поступлении ($КБ_{д.}$) действующего вещества для оператора-тракториста и оператора-заправщика установлен на уровне 0,012. Рассчитанная суммарная величина комплексного риска ($КБ_{сумм.}$), связанного с кожным и ингаляционным поступлением пиколинафена, установлена для работников 0,015, что не превышает установленный норматив < 1 .

При повторном подостром внутрижелудочном введении гербицида на основе пиколинафена

Таблица 1 – Содержание пиколинафена в воздухе рабочей зоны и сносах на почву после обработки гербицидом на основе пиколинафена

Предмет исследования	Место отбора проб	Содержание пиколинафена
Воздух рабочей зоны	Зона дыхания оператора-заправщика	$< 0,002$ мг/м ³
	Зона дыхания оператора-тракториста	$< 0,002$ мг/м ³
Снос на почву	С подветренной стороны	
	1 метр	$< 0,0147$ мг/м ²
	3 метра	$< 0,0147$ мг/м ²
	6 метров	$< 0,0147$ мг/м ²
	С наветренной стороны	
	1 метр	0,0762 мг/м ²
	3 метра	$< 0,0147$ мг/м ²
	6 метров	$< 0,0147$ мг/м ²

Таблица 2 – Содержание пикотинафена в смывах с кожных покровов оператора-тракториста и оператора-заправщика после обработки гербицидом на основе пикотинафена

Место отбора проб	Содержание пикотинафена	
	оператор-заправщик	оператор-тракторист
Лицо	<0,001 мкг/см ²	<0,001 мкг/см ²
Лоб	<0,001 мкг/см ²	<0,001 мкг/см ²
Шея	<0,001 мкг/см ²	<0,001 мкг/см ²
Грудь	<0,001 мкг/см ²	<0,001 мкг/см ²
Спина	<0,001 мкг/см ²	<0,001 мкг/см ²
Левое предплечье	<0,001 мкг/см ²	<0,001 мкг/см ²
Правое предплечье	<0,001 мкг/см ²	<0,001 мкг/см ²
Кисть левой руки	<0,001 мкг/см ²	<0,001 мкг/см ²
Кисть правой руки	<0,001 мкг/см ²	<0,001 мкг/см ²
Левая голень	<0,001 мкг/см ²	<0,001 мкг/см ²
Правая голень	<0,001 мкг/см ²	<0,001 мкг/см ²

Таблица 3 – Масса тела белых крыс при внутрижелудочном введении гербицида на основе пикотинафена в подостром эксперименте, М (95%ДИ)

Опытные группы, доза гербицида на основе пикотинафена, мг/кг	Масса тела белых крыс, кг ⁻¹	
	исходная	28 день
контроль	170,2 (162,3-181,1)	207,8 (201,1-212,5)
50,0	173,3 (161,5-177,7)	202,5 (199,3-209,0)
300,0	170,9 (161,0-178,2)	201,7 (194,2-211,0)
900,0	169,8 (162,1-177,7)	205,2 (200,1-210,2)

в дозах 50,0, 300,0 и 900,0 мг/кг признаков интоксикаций и гибели животных в эксперименте не установлено. Согласно гигиенической классификации Л.И. Медведя препарат можно отнести к веществам со слабовыраженной кумуляцией [17]. У опытных животных не зарегистрировано изменения массы тела по сравнению с контрольными животными (табл. 3).

При введении гербицида в дозе 900,0 мг/кг со стороны внутренних органов выявлено статистически значимое снижение ОКМ печени на 12,5% по сравнению с контрольной группой. ОКМ других органов оставались на уровне контрольных значений (табл. 4).

Действие гербицида на основе пикотинафена на состояние щитовидной железы и репродуктивную систему по уровням гормонов самцов белых крыс, подвергнутых 28-дневной затравке препаратом, представлено в таблице 5.

Интрагастральное введение препарата в диапазоне доз от 50,0 мг/кг до 900,0 мг/кг на протяжении всего опыта не вызывало у самцов белых крыс нарушений гормонального статуса. Тенденций изменений содержания гормонов в сыворотке крови также не выявлено.

Анализ показателей биохимического статуса показал повышение ферментативной активности у опытных животных в виде увеличения уровня аланиновой аминотрансферазы на 15,4% ($p<0,05$) в сыворотке крови при введении препарата в дозе 900 мг/кг. Изменений содержания общего белка, аспарагиновой аминотрансферазы, α -амилазы и общего билирубина в крови при введении всех испытанных доз не выявлено (табл. 6).

Со стороны морфофункциональных показателей периферической крови самцов белых крыс, подвергнутых 28-дневному воздействию гербицида на основе пикотинафена в дозе 900,0 мг/кг, установлен статистически значимый сдвиг лейкоцитарной формулы в сторону увеличения содержания лейкоцитов на 15,7%. Анализ тромбоцитарного звена гемостаза при введении максимальной дозы препарата показал повышение уровня тромбоцитов на 15,5% на фоне снижения их среднего объема на 18,6% ($p<0,05$) по сравнению с контрольной группой (табл. 7).

Остальные изученные гематологические показатели сыворотки крови опытных животных в подостром эксперименте оставались на уровне контрольных значений.

Таблица 4 – Относительные коэффициенты массы внутренних органов белых крыс при внутрижелудочном введении гербицида на основе пикотинафена в подостром эксперименте, г/кг-3, М (95%ДИ)

Внутренние органы	Опытные группы, уровень воздействия гербицида на основе пикотинафена, мг/кг			
	контроль	50,0	300,0	900,0
Печень	32,0 (30,0-35,2)	31,3 (28,9-33,1)	31,5 (27,8-33,9)	28,0 (24,2-30,4)*
Сердце	3,2 (3,0-4,2)	3,1 (2,7-4,1)	3,2 (2,8-3,5)	3,1 (2,6-3,8)
Легкие	7,5 (6,0-8,7)	8,1 (6,2-9,0)	7,9 (6,1-9,1)	7,4 (6,0-8,9)
Почки	6,2 (6,0-6,7)	6,3 (5,6-7,4)	6,5 (6,0-7,0)	6,4 (5,8-6,8)
Желудок	4,5 (4,0-5,1)	4,5 (4,1-5,2)	5,1 (4,3-5,6)	4,6 (4,0-4,9)
Селезенка	3,1 (2,7-3,6)	3,1 (2,6-3,7)	3,0 (2,6-3,5)	2,9 (2,5-3,3)
Надпочечники	0,10 (0,08-0,11)	0,11 (0,08-0,12)	0,10 (0,08-0,13)	0,11 (0,07-0,13)
Семенники	9,5 (8,3-10,5)	9,7 (8,2-10,8)	10,0 (8,5-11,1)	9,7 (8,2-10,9)
Придатки	3,5 (3,0-4,6)	3,5 (3,1-4,3)	3,6 (2,8-4,2)	3,5 (3,0-4,0)

Примечание: * – статистически значимые различия с контролем при $p < 0,05$.

Таблица 5 – Гормональный статус самцов белых крыс при внутрижелудочном введении гербицида на основе пикотинафена в подостром эксперименте, М (95%ДИ)

Показатели, единицы измерения	Опытные группы, уровень воздействия гербицида на основе пикотинафена, мг/кг			
	контроль	50,0	300,0	900,0
ТЗ, пмоль/л	4,95 (4,30-5,49)	4,86 (3,98-5,26)	4,81 (4,16-5,63)	5,09 (4,48-5,32)
Т4, нмоль/л	33,2 (19,5-45,2)	34,5 (19,8-50,1)	35,1 (21,0-48,3)	34,1 (20,9-50,1)
ТТГ, мМЕ/л	0,99 (0,40-1,40)	0,89 (0,39-1,38)	0,98 (0,43-1,33)	1,01 (0,43-1,42)
Тестостерон, нмоль/л	7,11 (3,15-10,87)	6,99 (3,21-10,52)	7,10 (4,02-10,81)	6,99 (4,02-11,01)
Эстрадиол, нмоль/л	0,16 (0,10-0,20)	0,17 (0,11-0,21)	0,16 (0,11-0,22)	0,16 (0,10-0,21)
ЛГ, МЕ/л	0,14 (0,09-0,17)	0,14 (0,09-0,18)	0,13 (0,10-0,16)	0,14 (0,09-0,18)
ФСГ, МЕ/л	0,25 (0,11-0,29)	0,24 (0,13-0,29)	0,24 (0,12-0,30)	0,25 (0,12-0,30)

Заключение

Таким образом, полученные данные позволили оценить гербицид на основе пикотинафена как средство защиты растений с допустимым уровнем риска для работающих. При проведении механических обработок с соблюдением регламентов применения препарата не наблюдалось превышения

гигиенических нормативов пикотинафена, не происходило ухудшения условий труда. Суммарный риск дермального и ингаляционного воздействия для работающих составил 0,015, не превышал допустимый объем (установленный норматив < 1).

В ходе экспериментального исследования установлено, что внутрижелудочное введение гербицида на основе пикотинафена в подостром экс-

Таблица 6 – Показатели биохимического статуса сыворотки крови белых крыс при внутрижелудочном введении гербицида на основе пикотилафена в подостром эксперименте, М (95%ДИ)

Показатели, единицы измерения	Опытные группы, уровень воздействия гербицида на основе пикотилафена, мг/кг			
	контроль	50,0	300,0	900,0
Общий белок, г/л	76,3 (69,6-84,0)	75,9 (68,9-83,6)	76,0 (68,2-82,9)	76,6 (70,0-84,0)
Аспарагиновая аминотрансфераза, мккат/л	5,3 (4,2-6,3)	5,2 (4,1-5,9)	5,4 (4,3-6,4)	5,4 (4,3-6,3)
Аланиновая аминотрансфераза, мккат/л	1,3 (1,1-1,6)	1,3 (1,0-1,5)	1,4 (1,2-1,6)	1,5 (1,2-1,8)*
α -амилаза, мккат/л	11,0 (10,1-12,5)	11,2 (10,3-12,1)	11,5 (10,2-12,6)	11,1 (10,2-12,3)
Общий билирубин, мкмоль/л	4,3 (3,0-5,4)	4,4 (3,1-5,5)	4,2 (3,1-5,2)	4,3 (3,2-5,3)

Примечание: * – статистически значимые различия с контролем при $p < 0,05$.

Таблица 7 – Морфофункциональные показатели крови белых крыс при внутрижелудочном введении гербицида на основе пикотилафена в подостром эксперименте, М (95%ДИ)

Показатели, единицы измерения	Опытные группы, уровень воздействия гербицида на основе пикотилафена, мг/кг			
	контроль	50,0	300,0	900,0
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	19,1 (16,3-24,5)	19,3 (16,5-25,2)	19,1 (16,2-24,9)	22,1 (19,2-26,7)*
Лимфоциты, $\times 10^9$ кл/л	13,5 (10,6-14,8)	13,6 (10,7-15,0)	13,7 (10,9-15,2)	13,6 (10,5-15,2)
Моноциты, $\times 10^9$ кл/л	0,8 (0,7-0,9)	0,7 (0,6-0,9)	0,8 (0,6-0,9)	0,8 (0,6-1,0)
Гранулоциты, $\times 10^9$ кл/л	5,2 (3,9-6,2)	5,1 (3,6-6,6)	5,5 (4,0-6,5)	5,4 (4,1-6,6)
Эритроциты, $\times 10^{12}$ кл/л	7,5 (7,3-7,8)	7,5 (7,1-8,0)	7,6 (7,0-7,9)	7,4 (6,9-7,8)
Концентрация гемоглобина, г/л	140,0 (132,0-151,0)	142,0 (133,0-150,0)	141,0 (132,0-152,0)	139,0 (129,0-148,0)
Гематокрит, л/л	0,33 (0,30-0,36)	0,33 (0,31-0,35)	0,32 (0,30-0,36)	0,32 (0,29-0,35)
Средний объем эритроцита, фл	45,2 (43,7-47,9)	45,6 (43,8-46,8)	44,2 (42,1-46,5)	44,9 (42,3-46,9)
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	18,8 (18,2-20,7)	18,7 (18,1-19,9)	18,6 (18,0-19,8)	18,9 (18,2-20,8)
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	435,0 (426,0-439,0)	434,0 (421,0-438,0)	437,0 (420,0-441,0)	434 (424,0-438,0)
Тромбоциты, $\times 10^9$ кл/л	781 (685-830)	776 (680-829)	786 (692-843)	902 (787-1009)*
Средний объем тромбоцита, фл	5,85 (5,56-6,19)	5,90 (5,60-6,31)	6,01 (5,61-6,28)	4,76 (4,99-5,58)*

Примечание: * – статистически значимые различия с контролем при $p < 0,05$.

перименте самцам белых крыс в дозах от 50,0 до 900,0 мг/кг не оказывает токсического действия на функциональное состояние эндокринной системы и не вызывает смертельных (летальных) исходов

лабораторных животных. Согласно классификации препарат относится к веществам со слабо-выраженной кумуляцией. Однако введение дозы 900,0 мг/кг препарата инициировало статистиче-

ски значимое изменение ряда клинико-лабораторных показателей в виде снижения ОКМ печени на 12,5%, увеличения содержания лейкоцитов и тромбоцитов на 15,7% и 15,5% соответственно, на фоне снижения среднего объема тромбоцитов на 18,6% и увеличения уровня аланиновой аминотрансферазы на 15,4 % по сравнению с контрольной группой, что указывает на развитие признаков функциональной кумуляции и требует дальнейшего изучения с использованием морфологических методов исследований, а также проведения экспериментов с более длительным периодом воздействия и увеличением уровней вводимых доз. В условиях подострого эксперимента доза 300,0 мг/кг гербицида на основе пикотинафена может быть принята в качестве пороговой (недействующей).

Литература

1. Influence of pesticides on respiratory pathology - a literature review / S. Tarmure [et al.] // *Ann. Agric. Environ. Med.* – 2020 Jun. – Vol. 27, N 2. – P. 194–200.
2. Особенности определения эквивалентности генерических пестицидных продуктов / И. И. Ильюкова [и др.] // *Здоровье и окружающая среда : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Науч.-практ. центр гигиены ; гл. ред. С. И. Сычик. – Минск, 2016. – Вып. 26. – С. 225–228.*
3. Pesticides and herbicides / B. S. Choudri [et al.] // *Water Environ. Res.* – 2020 Oct. – Vol. 92, N 10. – P. 1425–1432.
4. Gun-Hwi Lee. Adverse effects of pesticides on the functions of immune system / Gun-Hwi Lee, Kyung-Chul Choi // *Comp. Biochem. Physiol. C Toxicol. Pharmacol.* – 2020 Sep. – Vol. 235. – Art. 108789.
5. Chao Li. Analytical methods to analyze pesticides and herbicides / Chao Li, Afruza Begum, Jinkai Xue // *Water Environ. Res.* – 2020 Oct. – Vol. 92, N 10. – P. 1770–1785.
6. Commission Regulation (EU) No283/2013 of 1 March 2013 setting out the data requirements for active substances in accordance with Regulation (EC) 1107/2009 of the European Parliament and of the Council 2009 concerning the placing of plant protection products on the market // *Official J. Eur. Union.* – 2013. – N L93. – P. 1–84.
7. Global trends in pesticides: A looming threat and viable

- alternatives / A. Sharma [et al.] // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* – 2020 Sep. – Vol. 201. – Art. 110812.
8. Evaluation of confirmatory data following the Article 12 MRL review for picolnafen / European Food Safety Authority (EFSA) ; M. Anastassiadou [et al.] // *EFSA J.* – 2018 Nov. – Vol. 16, N 11. – Art. e05489.
9. Picolnafen exerts developmental toxicity via the suppression of oxidative stress and angiogenesis in zebrafish embryos / Jin-Young Lee [et al.] // *Pestic. Biochem. Physiol.* – 2021 Jan. – Vol. 171. – Art. 104734.
10. Pesticide use and risk of non-Hodgkin lymphoid malignancies in agricultural cohorts from France, Norway and the USA: a pooled analysis from the AGRICOH consortium / M. E. Leon [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* – 2019 Oct. – Vol. 48, N 5. – P. 1519–1535.
11. Cross-resistance to diflufenican and picolnafen and its inheritance in oriental mustard (*Sisymbrium orientale* L.) / H. T. Dang [et al.] // *Pest. Manag. Sci.* – 2019 Jan. – Vol. 75, N 1. – P. 195–203.
12. Commission implementing regulation (EU) No 400/2014 of 22 April 2014 concerning a coordinated multiannual control programme of the Union for 2015, 2016 and 2017 to ensure compliance with maximum residue levels of pesticides and to assess the consumer exposure to pesticide residues in and on food of plant and animal origin // *Official J. Eur. Union.* – 2014. – N L119. – P. 44–55.
13. Ильюкова, И. И. Метод определения риска здоровью работающих при применении пестицидов : инструкция по применению № 008-0915 : утв. 07.04.2016 г. / И. И. Ильюкова, О. П. Ключкова. – Минск, 2015. – 16 с.
14. Определение токсичности химической продукции (химических веществ и их смесей) при повторном и хроническом внутрижелудочном поступлении : инструкция по применению № 052-1215 : утв. 30.08.2016 г. / Е. С. Юркевич [и др.]. – Минск, 2016. – 28 с.
15. Надлежащая лабораторная практика = Надлежащая лабораторная практика : ТКП 125–2008. – Введ. 01.05.2008. – Изд. офиц. – Минск : М-во здравоохранения Респ. Беларусь, 2008. – 34 с.
16. Грынчак, В. А. Научное обоснование гигиенических регламентов содержания пикотинафена в среде обитания человека / В. А. Грынчак, И. И. Ильюкова, С. И. Сычик // *Токсикол. вестн.* – 2019. – № 6. – С. 50–55.
17. Медведь, Л. И. Пестициды и проблемы здравоохранения / Л. И. Медведь, Ю. С. Каган, Е. И. Спыну // *Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева.* – 1968. – Т. 13, № 3. – С. 263–271.

Поступила 05.04.2021 г.

Принята в печать 15.06.2021 г.

References

1. Tarmure S, Alexescu TG, Orasan O, Negrean V, Sitar-Taut AV, Coste SC, et al. Influence of pesticides on respiratory pathology - a literature review. *Ann Agric Environ Med.* 2020 Jun;27(2):194-200. doi: 10.26444/aaem/121899
2. Iliukova II, Grynchak VA, Anisovich MV, Popel AA, Vasileva MM. Features of determining the equivalence of generic pesticide products. V: *M-vo zdravookhraneniia Resp Belarus', Nauch-prakt tsentr gigeny; Sychik SI, red. Zdorov'e i okruzhaiushchaia sreda: sb nauch tr. Minsk, RB; 2016. Vyp 26. P. 225-8. (In Russ.)*

3. Choudri BS, Charabi Y, Al-Nasiri N, Al-Awadhi T. Pesticides and herbicides. *Water Environ Res.* 2020 Oct;92(10):1425-1432. doi: 10.1002/wer.1380
4. Gun-Hwi Lee, Kyung-Chul Choi. Adverse effects of pesticides on the functions of immune system. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2020 Sep;235:108789. doi: 10.1016/j.cbpc.2020.108789
5. Chao Li, Afruza Begum, Jinkai Xue. Analytical methods to analyze pesticides and herbicides. *Water Environ Res.* 2020 Oct;92(10):1770-1785. doi: 10.1002/wer.1431
6. Commission Regulation (EU) No283/2013 of 1 March 2013 setting out the data requirements for active substances in

- accordance with Regulation (EC) 1107/2009 of the European Parliament and of the Council 2009 concerning the placing of plant protection products on the market. Official J Eur Union. 2013;(L93):1-84.
7. Sharma A, Shukla A, Attri K, Kumar M, Kumar P, Suttie A, et al. Global trends in pesticides: A looming threat and viable alternatives. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2020 Sep;201:110812. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.110812
8. European Food Safety Authority (EFSA); Anastassiadou M, Brancato A, Brocca D, Cabrera LC, De Lentdecker C, Erdos Z, et al. Evaluation of confirmatory data following the Article 12 MRL review for picolinafen. *EFSA J.* 2018 Nov;16(11):e05489. doi: 10.2903/j.efsa.2018.5489
9. Jin-Young Lee, Sunwoo Park, Whasun Limm, Gwonhwa Song. Picolinafen exerts developmental toxicity via the suppression of oxidative stress and angiogenesis in zebrafish embryos. *Pestic Biochem Physiol.* 2021 Jan;171:104734. doi: 10.1016/j.pestbp.2020.104734
10. Leon ME, Schinasi LH, Lebaillly P, Freeman LE, Nordby K-C, Ferro G, et al. Pesticide use and risk of non-Hodgkin lymphoid malignancies in agricultural cohorts from France, Norway and the USA: a pooled analysis from the AGRICOH consortium. *Int J Epidemiol.* 2019 Oct;48(5):1519-1535. doi: 10.1093/ije/dyz017
11. Dang HT, Malone JM, Gill G, Preston C. Cross-resistance to diflufenican and picolinafen and its inheritance in oriental mustard (*Sisymbrium orientale* L.). *Pest Manag Sci.* 2019 Jan;75(1):195-203. doi: 10.1002/ps.5087
12. Commission implementing regulation (EU) No 400/2014 of 22 April 2014 concerning a coordinated multiannual control programme of the Union for 2015, 2016 and 2017 to ensure compliance with maximum residue levels of pesticides and to assess the consumer exposure to pesticide residues in and on food of plant and animal origin. Official J Eur Union. 2014;(L119):44-55.
13. Iliukova II, Klochkova OP. Method for determining the health risk of workers when using pesticides: instruktsiia po primeneniiu № 008-0915: utv 07.04.2016 g. Minsk, RB; 2015. 16 p. (In Russ.)
14. Iurkevich ES, Iliukova II, Boris OA, Grynchak VA. Determination of toxicity of chemical products (chemicals and their mixtures) with repeated and chronic intragastric intake: instruktsiia po primeneniiu № 052-1215: utv. 30.08.2016 g. Minsk, RB; 2016. 28 p. (In Russ.)
15. Good Laboratory Practice = Good Laboratory Practice: TKP 125–2008. Vved 01.05.2008. Izd ofits. Minsk, RB: M-vo zdavookhraneniia Resp Belarus'; 2008. 34 p. (In Russ.)
16. Grynchak VA, Iliukova II, Sychik SI. Scientific substantiation of hygienic regulations for the content of picolinafen in the human environment. *Toksikol Vestn.* 2019;(6):50-5. (In Russ.)
17. Medved LI, Kagan IuS, Spynu EI. Pesticides and health problems. *Zhurn Vsesoiuz Khim O-va DI Mendeleeva.* 1968;13(3):263-71. (In Russ.)

Submitted 05.04.2021

Accepted 15.06.2021

Сведения об авторах:

Сычик С.И. – к.м.н., доцент, директор Научно-практического центра гигиены,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5493-9799>;

Грынчак В.А. – к.м.н., заведующий лабораторией прикладной токсикологии и безопасности изделий медицинского назначения, Научно-практический центр гигиены,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4119-1793>;

Лаппо Л.Г. – младший научный сотрудник лаборатории прикладной токсикологии и безопасности изделий медицинского назначения, Научно-практический центр гигиены;

Штурич А.А. – младший научный сотрудник лаборатории прикладной токсикологии и безопасности изделий медицинского назначения, Научно-практический центр гигиены;

Лисовская Г.В. – старший научный сотрудник лаборатории прикладной токсикологии и безопасности изделий медицинского назначения, Научно-практический центр гигиены;

Крымская Т.П. – заведующая лабораторией хроматографических исследований, Научно-практический центр гигиены.

Information about authors:

Sychik S.I. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, director of the Scientific-Practical Centre of Hygiene,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5493-9799>;

Grynchak V.A. – Candidate of Medical Sciences, head of the laboratory of applied toxicology and safety of medical devices, Scientific-Practical Centre of Hygiene;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4119-1793>;

Lappo L.G. – associate research officer of the laboratory of applied toxicology and safety of medical devices, Scientific-Practical Centre of Hygiene;

Shturich A.A. – associate research officer of the laboratory of applied toxicology and safety of medical devices, Scientific-Practical Centre of Hygiene;

Lisovskaya G.V. – senior research officer of the laboratory of applied toxicology and safety of medical devices, Scientific-Practical Centre of Hygiene;

Krymskaya T.P. – head of the laboratory of chromatographic studies, Scientific-Practical Centre of Hygiene.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 220012, г. Минск, ул. Академическая, 8, Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены». E-mail: grinchakva@gmail.com – Грынчак Виталий Александрович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 220012, Minsk, 8 Akademicheskaya str., Scientific-Practical Centre of Hygiene. E-mail: grinchakva@gmail.com – Vitaly A. Grynchak.